Canada Communicable Disease Report ✦ Relevé des maladies transmissibles au Canada

CCDR•RMTC

15 June 2001 • Volume 27 • Number 12 | le 15 juin 2001 • Volume 27 • Numéro 12

ISSN 1188-4169

Contained in this issue:

- Identification of the First Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* Harbouring *vanE* in Canada · · · · · 101
- Outbreak of Community-Acquired Pneumonia Caused by *Mycoplasma pneumoniae* — Colorado, 2000 · · · · · 104
- Announcement · · · · · 107
- Erratum · · · · · 108

Contenu du présent numéro :

- Identification du premier cas d'*Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine porteur du gène *vanE* au Canada · · · · · 101
- Éclosion de pneumonie d'origine communautaire due à *Mycoplasma pneumoniae* — Colorado, 2000 · · · · · 104
- Annonce · · · · · 107
- Erratum · · · · · 108

IDENTIFICATION OF THE FIRST VANCOMYCIN-RESISTANT *ENTEROCOCCUS FAECALIS* HARBOURING *vanE* IN CANADA

Introduction

The first isolate of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) in Canada was reported from Edmonton in 1993[1] and the first published outbreak of VRE in Canada occurred in Toronto, Ontario in 1995[2]. In Canada, surveillance for VRE is passively reported to Health Canada through the Canadian Nosocomial Infections Surveillance Program (CNISP) at the National Microbiology Laboratory (NML). The VRE-Passive Surveillance Network of CNISP found VRE in 113 health care facilities in 10 provinces, for a total of 1,315 cases of VRE (95% colonized, 5% infected)[3]. Recently, several provinces have made VRE a reportable condition to the Provincial Medical Officer of Health.

Glycopeptide-resistant enterococci are classified genotypically into five main groups. The *vanA*-type strains display high level resistance to the glycopeptides vancomycin and teicoplanin[4] whereas the *vanB*-type strains show variable levels of resistance to vancomycin[5]. Intrinsic low-level resistance (8 mg/L to 16 mg/L) to vancomycin, but not teicoplanin, are found in *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*, and *Enterococcus flavescens* harbouring the chromosomal *vanC* locus[6,7]. A fourth gene, called *vanD*, is found in strains resistant to various levels of vancomycin and teicoplanin[8]. Recently, an *Enterococcus faecalis* strain has been described which contains a novel *vanE* gene that was resistant to low levels of vancomycin (minimum inhibitory concentration [MIC] 16 mg/L) and was susceptible to teicoplanin[9].

This report describes the isolation and partial characterization of the first Canadian *E. faecalis* strain harbouring *vanE*.

Methods

Phenotypic characterization: Standard biochemical tests were carried out for strain identification[10]. Initial identification and susceptibility testing was conducted using a Vitek® (GPI cards, bioMerieux, Hazelwood, Missouri). Antimicrobial susceptibilities

IDENTIFICATION DU PREMIER CAS D'*ENTEROCOCCUS FAECALIS* RÉSISTANT À LA VANCOMYCINE PORTEUR DU GÈNE *vanE* AU CANADA

Introduction

Le premier isolat d'*Enterococcus* résistant à la vancomycine (ERV) au Canada a été signalé à Edmonton en 1993[1] et la première éclosion d'ERV publiée au Canada s'est produite à Toronto, en Ontario, en 1995[2]. Au Canada, on procède à la surveillance passive des cas d'ERV qui sont signalés à Santé Canada par l'entremise du Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN) au Laboratoire national de microbiologie (LNM). Le réseau de surveillance passive d'ERV du PCSIN a relevé des cas d'ERV dans 113 établissements de soins de santé dans 10 provinces, pour un total de 1 315 cas d'ERV (95 % colonisés et 5 % infectés)[3]. Récemment, plusieurs provinces ont décidé que tous les cas d'ERV devaient obligatoirement être déclarés aux médecins hygiénistes en chef des provinces.

Les entérocoques résistants aux glycopeptides sont classés en cinq groupes principaux selon leur génotype. Les souches *vanA* affichent une résistance de haut niveau à la vancomycine et la téicoplanine, qui sont toutes deux des glycopeptides[4], alors que les souches de type *vanB* ont un niveau de résistance variable à la vancomycine[5]. Une résistance intrinsèque de faible niveau (8 mg/L à 16 mg/L) à la vancomycine, mais non à la téicoplanine, est observée chez *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* et *Enterococcus flavescens* hébergeant le locus *vanC* chromosomique[6,7]. Un quatrième gène, appelé *vanD*, est présent dans les souches affichant une résistance variable à la vancomycine et la téocoplanine[8]. Récemment, des chercheurs ont décrit une souche d'*Enterococcus faecalis* qui contient un nouveau gène *vanE* affichant une résistance de bas niveau à la vancomycine (concentration minimale inhibitrice [CMI] = 16 mg/L) et une sensibilité à la téicoplanine[9].

Ce rapport décrit l'isolement et la caractérisation partielle de la première souche canadienne de *E. faecalis* hébergeant le gène *vanE*.

Méthodes

Caractérisation phénotypique : On a eu recours aux épreuves biochimiques courantes pour l'identification de la souche[10]. L'identification initiale et la détermination de la sensibilité ont été réalisée au moyen de la méthode automatisée Vitek® (cartes GPI, bioMérieux, Hazelwood, Missouri). La

were confirmed using agar dilution according to NCCLS* guidelines[11], using penicillin, ampicillin, gentamicin, streptomycin, tetracycline, doxycycline, chloramphenicol, vancomycin, and teicoplanin.

DNA Methodology: Genomic DNA was extracted from enterococci and polymerase chain reaction (PCR) was carried out using primers specific to *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, $ddl_{E.\ faecalis}$, and $ddl_{E.\ faecium}$ genes as previously described [9,10].

Computer-aided analysis: Homology searches were carried out using the BLAST suite of programs via the World Wide Web interface of the National Center for Biotechnology Information <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Results

Patient History: A wound swab was submitted from a woman, 56 years of age, from Northern Manitoba. The patient had a medical history of hypertension, Raynaud's phenomenon, osteoarthritis, obesity, asthma, and leg ulcers due to poor venous circulation. There was no history of diabetes, cancer, recent antibiotic or steroid use, or other immunosuppressed conditions. The patient presented on 7 June, 2000, to an outpatient clinic with a 3 month history of a one cm crusted skin lesion of the right medial malleolus (ankle) that had become painful the night before. The lesion was excised on 9 June, and found to be a benign ulcer on histopathologic examination. The excision site failed to heal and 3 weeks later the patient returned with erythema, pain, and purulent discharge at the excision site. The site was swabbed for bacterial culture and sensitivity, and she was empirically started on oral cloxacillin, which resulted in no improvement of the infected ulcer. Subsequent treatment with oral amoxicillin resulted in slow resolution of the signs and symptoms over the ensuing 2 weeks.

Further history revealed no travel outside of Manitoba for 20 years and no entertainment of out-of-province visitors. The patient owned no pets and was not in contact with animals. The patient worked as a cook in a fast food restaurant and recalled no trauma to the ankle. She owned a greenhouse and kept only chemical fertilizers there. Her last hospitalization had been in Manitoba, at a local community hospital where she had been admitted for 3 days for pneumonia in November of 1999. Oral cefuroxime axetil had been administered. No screening swabs were collected at that time.

Laboratory Results: A wound swab was submitted on 14 July, 2000 to Cadham Provincial Laboratory in Winnipeg, Manitoba and planted to routine plated media. Within 24 hours a light amount of *Staphylococcus simulans* (oxacillin resistant, but susceptible to all other tested antibiotics, including vancomycin) and a moderate amount of *E. faecalis* grew that was resistant only to quinupristin/dalfopristin according to the Vitek® system used. A 6 µg/mL vancomycin screen plate showed a fine growth after 24 hours that was identified as an *E. faecalis* which was intermediately susceptible to vancomycin and fluoroquinolones. MIC determination using E-Test revealed a MIC to vancomycin of 24 µg/mL. Multiplex PCR for *vanA*, *B*, and *C* was inconclusive[12]. The isolate was submitted to the Nosocomial Infections Laboratory of the

* The acronym used to stand for "National Committee for Clinical Laboratory Standards," but NCCLS is now a global organization and develops consensus documents for additional audiences beyond the clinical laboratory community. Therefore, the organization is now referred to only by the acronym, "NCCLS."

sensibilité aux antibiotiques a été confirmée à l'aide de la technique de dilution en gélose selon les lignes directrices du NCCLS*[11], pour la pénicilline, l'ampicilline, la gentamicine, la streptomycine, la tétracycline, la doxycycline, le chloramphénicol, la vancomycine et la teicoplanine.

Méthode faisant appel à l'ADN : L'ADN génomique a été extrait des entérocoques et l'amplification par la polymérase (PCR) a été réalisée avec des amorces spécifiques pour les gènes *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, $ddl_{E.\ faecalis}$ et $ddl_{E.\ faecium}$ tel que décrit précédemment[9,10].

Analyse assistée par ordinateur : Des recherches d'homologie ont été réalisées à l'aide de la suite de programmes BLAST par l'entremise de l'interface sur le World Wide Web du National Center for Biotechnology Information <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Résultats

Histoire de cas : Un prélèvement d'une plaie provenant d'une femme âgée de 56 ans du nord du Manitoba a été soumis pour analyse. La patiente présentait une hypertension, un phénomène de Raynaud, une arthrose, une obésité et souffrait d'asthme et d'ulcères aux jambes à cause d'une mauvaise circulation veineuse. Elle n'avait aucun antécédent de diabète, de cancer, d'usage récent d'antibiotiques ou de stéroïdes ou de déficit immunitaire attribuable à d'autres causes. Le 7 juin 2000, la patiente s'est présentée au service des consultations externes pour une lésion cutanée croûteuse d'un cm sur la malléole interne droite (cheville) qu'elle avait depuis déjà 3 mois et qui avait commencé à la faire souffrir la veille au soir. La lésion a été excisée le 9 juin et l'examen histopathologique a révélé qu'il s'agissait d'un ulcère bénin. La plaie n'a pas guéri, et 3 semaines plus tard la patiente s'est présentée de nouveau avec un érythème, des douleurs et un écoulement purulent à l'endroit où l'ulcère avait été excisé. On a effectué un prélèvement de la plaie avec un écouvillon pour effectuer une culture bactérienne et un antibiogramme et l'on a mis en route un traitement empirique à base de cloxacilline par voie orale, qui n'a pas amélioré l'infection. Un traitement subséquent avec de l'amoxicilline par voie orale a permis une résolution lente des signes et symptômes au cours des 2 semaines suivantes.

L'interrogatoire a révélé que la patiente n'avait pas voyagé à l'extérieur du Manitoba au cours des 20 années précédentes et n'avait pas reçu de visiteurs de l'extérieur de la province. Elle n'avait pas d'animaux de compagnie et n'était pas en contact avec des animaux. Elle travaillait comme cuisinière dans un restaurant-minute et ne se souvenait pas de s'être blessée à la cheville. Elle avait une serre et n'y entreposait que des fertilisants chimiques. Sa dernière hospitalisation avait eu lieu au Manitoba, dans un hôpital communautaire local, où elle avait passé 3 jours en novembre 1999 pour une pneumonie. À l'époque, on lui avait administré du céfuroxime axétil. Aucun écouvillon n'avait été prélevé lors de cette hospitalisation.

Résultats de laboratoire : Un prélèvement par écouvillon de la plaie a été soumis le 14 juillet 2000 au laboratoire provincial Cadham à Winnipeg, au Manitoba, et ensemencé dans un milieu de culture standard. En moins de 24 heures, on a pu observer la présence d'un petit nombre de *Staphylococcus simulans* (résistant à l'oxacilline mais sensible à tous les autres antibiotiques testés, y compris la vancomycine), et une quantité modérée d'*E. faecalis* qui était résistant seulement à la quinupristine/dalfopristine selon le système Vitek® utilisé. Un milieu de culture contenant 6 µg/mL de vancomycine a permis d'observer une légère croissance après 24 heures; il s'agissait d'une souche d'*E. faecalis* ayant une sensibilité intermédiaire à la vancomycine et aux fluoroquinolones. La détermination de la CMI à l'aide du E-test a révélé une CMI à la vancomycine de 24 µg/mL. La PCR multiplex pour les gènes *vanA*, *B* et *C* n'était pas concluante[12]. L'isolat a été soumis au Laboratoire

* Cet acronyme signifiait auparavant « National Committee for Clinical Laboratory Standards », mais le NCCLS est devenu une organisation mondiale qui élabore des documents de concertation pour des auditoires plus vastes que les laboratoires cliniques. Aussi, l'organisation est-elle connue maintenant uniquement sous l'acronyme « NCCLS ».

National Microbiology Laboratory, Health Canada for further analysis. PCR analysis was negative for the *vanA*, *vanB*, *vanC*, and *vanD* genotypes, however, a product was obtained of the correct size using primers specific to the recently described *vanE* gene[3]. The amplicon was purified and sequence analysis revealed 96% identity at the nucleotide level to *vanE*. Seven of the 21 observed changes resulted in five amino acid changes in the predicted protein. The two proteins are 97% identical.

Discussion

To date, there has only been one other reported case of a *vanE*. The *E. faecalis* was isolated from the peritoneal dialysis fluid of a patient with peritonitis from Chicago, Ill., who previously received vancomycin[3]. The deduced amino acid sequence of *vanE* was shown to be more closely related to *vanC* (33% identity) as compared to *vanA* (45%), *vanB* (43%), or *vanD* (44%) suggesting the genetic organization of the *vanE* operon more closely resembles the *vanC* operon[3]. It is interesting to note that the Canadian *vanE* isolate was identified from a patient with no travel history, which is very similar to the situation surrounding the first Canadian *vanD* isolate[4]. The origin of this type of resistant organism is unknown, however, the complex nature of the genetics of vancomycin resistance suggests the strain acquired the resistance through lateral gene transfer. Studies are underway to elucidate the structure of the *vanE* operon in this Canadian isolate and to determine if the *vanE* genotype is transferable.

Conclusions

Canadian laboratories should be aware that strains displaying intermediate resistance to vancomycin may harbour the *vanE* gene. PCR using the primers, recently described by Fines (1999), should be used in any *vanA*, *vanB*, and *vanD* PCR-negative isolates displaying this phenotype.

Acknowledgements

The authors thank the expert eyes of Anna Lutyj, the technologist who picked up the difficult-to-see fine growth.

References

1. Kibsey PC, Willey B, Low DE et al. *Vancomycin-resistant **Enterococcus faecium**: first Canadian isolate.* 61st Conjoint Meeting of Infectious Diseases, 1993. Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vancouver, November 8-10 (Abstract K5).
2. Lior L, Litt M, Hockin J et al. *Vancomycin-resistant enterococci on a renal ward in an Ontario hospital.* CCDR 1996;22:125-28.
3. Conly J, Ofner-Agostini ME, Paton S et al. *The emerging epidemiology of vancomycin resistant enterococci in Canada: Results of the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Passive Reporting Network.* 1997. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, September 28-October 1. (Abstract #E-129B).
4. Arthur M, Molinas C, Depardieu F et al. *Characterization of Tn1546, a Tn-3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of a desipeptide peptidoglycan precursor in **Enterococcus faecium** BM4147.* J Bacteriol 1993;175:117-27.

Analyse

Jusqu'ici, on a relevé seulement un autre cas de *vanE*. *E. faecalis* a été isolé dans le liquide de dialyse péritonéale d'un patient de Chicago, Illinois, qui souffrait de péritonite et avait préalablement reçu de la vancomycine[3]. On a démontré que la séquence d'acides aminés déduite de *vanE* était plus étroitement liée à *vanC* (identique à 33 %) qu'à *vanA* (45 %), *vanB* (43 %) ou *vanD* (44 %), ce qui donne à penser que l'organisation génétique de l'opéron *vanE* ressemble davantage à l'opéron *vanC*[3]. Fait intéressant, l'isolat canadien portant le gène *vanE* provenait d'un patient qui n'avait pas d'antécédent de voyage, ce qui ressemble beaucoup à la situation observée dans le cas du premier isolat canadien de *vanD*[4]. L'origine de ce type d'organisme résistant est inconnue, mais la nature complexe des phénomènes génétiques entourant la résistance à la vancomycine donne à penser que la souche a acquis cette résistance par transfert latéral de gènes. Des études sont en cours pour élucider la structure de l'opéron *vanE* dans cet isolat canadien et pour déterminer si le génotype *vanE* est transférable.

Conclusions

Les laboratoires canadiens devraient être conscients du fait que les souches qui affichent une résistance intermédiaire à la vancomycine peuvent être porteuses du gène *vanE*. Il faudrait utiliser la PCR avec les amorces, décrite récemment par Fines (1999), pour tout isolat négatif pour *vanA*, *vanB* et *vanD* selon la PCR qui présente ce phénotype.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Anna Lutyj, la technologue qui a remarqué la croissance fine difficilement perceptible.

Références

1. Kibsey PC, Willey B, Low DE et coll. *Vancomycin-resistant **Enterococcus faecium**: first Canadian isolate.* 61e Réunion conjointe sur les maladies infectieuses, 1993. Association canadienne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses, Vancouver, le 8-10 novembre. (Abstrait K5).
2. Lior L, Litt M, Hockin J et coll. *Découverte d'entérocoques résistant à la vancomycine dans un service de néphrologie d'un hôpital ontarien.* RMTC 1996;22:125-28.
3. Conly J, Ofner-Agostini ME, Paton S et coll. *The emerging epidemiology of vancomycin resistant enterococci in Canada: Results of the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Passive Reporting Network.* 1997. 37e Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, le 28 septembre au 1er octobre. (Abstrait #E-129B).
4. Arthur M, Molinas C, Depardieu F et coll. *Characterization of Tn1546, a Tn-3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of a desipeptide peptidoglycan precursor in **Enterococcus faecium** BM4147.* J Bacteriol 1993;175:117-27.

5. Quintiliani R, Courvalin P. *Characterization of Tn1547, a composite transposon flanked by IS16 and IS256-like elements, that confers vancomycin resistance in* ***Enterococcus faecalis*** *BM4281.* Gene 1996;172:1-8.

6. Dutka-Malen S, Molinas C, Arthur M et al. *Sequence of the vanC gene of* ***Enterococcus gallinarum*** *BM4147 encoding a D-alanine:D-alanine ligase-related protein necessary for vancomycin resistance.* Gene 1992;112:53-58.

7. Navarro F, Courvalin P. *Analysis of genes encoding D-alanine-D-alanine ligase-related enzymes in* ***Enterococcus casseliflavus*** *and* ***Enterococcus flavescens.*** Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1788-93.

8. Boyd DA, Conly J, Dedier H et al. *Molecular characterization of the vanD gene cluster and a novel insertion element in a vancomycin-resistant* ***Enterococcus*** *isolated in Canada.* J Clin Microbiol 2000;38:2392-94.

9. Fines M, Perichon B, Reynolds P et al. *VanE, a new type of acquired glycopeptide resistance in* ***Enterococcus faecalis*** *BM4405.* Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2161-64.

10. Facklam RR, Sahm DF. *Enterococcus.* In : Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA et al. eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 6th edition. ASM Press, Washington, DC. 1995;308-14.

11. NCCLS. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*; Approved Standard - 5th edition. NCCLS document M7-A5.NCCLS: Wayne, Pennsylvania, 2000.

12. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. *Detection of glycopeptide genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR.* J Clin Micro 1995;33:24-27. Erratum 1995;33:1434.

Source: *P Van Caeseele, MD, S Gerecke, RT, J Wylie, PhD, Cadham Provincial Laboratory, D Boyd, BSc MSc, M Mulvey, PhD, National Microbiology Laboratory, Nosocomial Pathogens Division, Winnipeg; S Amin, MB ChB, Flin Flon Clinic, Flin Flon, Manitoba; M Ofner-Agostini, MHSc, BScN, Centre for Infectious Disease Prevention and Control, Health Canada, Toronto, Ontario.*

5. Quintiliani R, Courvalin P. *Characterization of Tn1547, a composite transposon flanked by IS16 and IS256-like elements, that confers vancomycin resistance in* ***Enterococcus faecalis*** *BM4281.* Gene 1996;172:1-8.

6. Dutka-Malen S, Molinas C, Arthur M et coll. *Sequence of the vanC gene of* ***Enterococcus gallinarum*** *BM4147 encoding a D-alanine:D-alanine ligase-related protein necessary for vancomycin resistance.* Gene 1992;112:53-58.

7. Navarro F, Courvalin P. *Analysis of genes encoding D-alanine-D-alanine ligase-related enzymes in* ***Enterococcus casseliflavus*** *and* ***Enterococcus flavescens.*** Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1788-93.

8. Boyd DA, Conly J, Dedier H et coll. *Molecular characterization of the vanD gene cluster and a novel insertion element in a vancomycin-resistant* ***Enterococcus*** *isolated in Canada.* J Clin Microbiol 2000;38:2392-94.

9. Fines M, Perichon B, Reynolds P et coll. *VanE, a new type of acquired glycopeptide resistance in* ***Enterococcus faecalis*** *BM4405.* Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2161-64.

10. Facklam RR, Sahm DF. *Enterococcus.* Dans : Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA et coll. eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 6e éd. ASM Press, Washington, DC. 1995;308-14.

11. NCCLS. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*; Norme approuvée - 5e édition. NCCLS document M7-A5.NCCLS: Wayne, Pennsylvanie, 2000.

12. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. *Detection of glycopeptide genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR.* J Clin Micro 1995;33:24-27. Erratum 1995;33:1434.

Source : *D P Van Caeseele, S Gerecke, technicienne, J Wylie, PhD, Laboratoire provincial Cadham; D Boyd, BSc, MSc, M Mulvey, PhD, Laboratoire national de microbiologie, Division des pathogènes nosocomiaux, Winnipeg; S Amin, MB BCh, Flin Flon Clinic, Flin Flon (Manitoba); M Ofner-Agostini, MHSc, BScInf, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada, Toronto (Ontario).*

International Note

OUTBREAK OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA CAUSED BY *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* — COLORADO, 2000

On 18 May, 2000, the Colorado Department of Public Health and Environment (CDPHE) was contacted by a family physician in Moffat County, Colorado (1998 population: 12,700), about a large number (> 30) of community-acquired pneumonia cases diagnosed by chest radiograph in a group practice over several months. An investigation by state public health officials and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) implicated *Mycoplasma pneumoniae* as the cause of illness. This report summarizes the results of the investigation and underscores the importance of investigating outbreaks of severe unexplained respiratory illness to enable implementation of appropriate treatment and control measures.

Between January and July 2000, 109 persons were diagnosed with pneumonia by chest radiograph in group practice A (the largest outpatient practice in the county), compared with 21 persons in the same practice between January and June 1999. A case was defined as an acute infiltrate consistent with pneumonia on a chest radiograph in a person 2 to 49 years of age with illness onset between January and July 2000. Medical records were abstracted to collect demographic and clinical information.

Note internationale

ÉCLOSION DE PNEUMONIE D'ORIGINE COMMUNAUTAIRE DUE À *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* — COLORADO, 2000

Le 18 mai 2000, le Colorado Department of Public Health and Environment (CDPHE) a été informé par un médecin de famille du comté de Moffat, Colorado (population de 12 700 habitant en 1998), de l'existence d'un grand nombre de cas (> 30) de pneumonie d'origine communautaire diagnostiqués à la suite d'une radiographie thoracique sur une période de plusieurs mois dans un centre médical de pratique en groupe. Une enquête menée par les autorités sanitaires de l'État et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a mis en cause *Mycoplasma pneumoniae*. Le présent rapport résume les résultats de l'enquête et souligne l'importance d'enquêter sur les éclosions de maladie respiratoire sévère d'origine inexpliquée afin de pouvoir administrer le traitement indiqué et de prendre des mesures pour lutter contre la maladie.

Entre janvier et juillet 2000, une pneumonie a été diagnostiquée par radiographie thoracique chez 109 patients d'un centre de pratique en groupe A (le plus important service de consultations externes du pays), comparativement à 21 clients du même centre entre janvier et juin 1999. Un cas était caractérisé par la présence d'un infiltrat aigu compatible avec une pneumonie à la radiographie thoracique chez une personne de 2 à 49 ans dont la maladie avait débuté entre janvier et juillet 2000. Des données démographiques et cliniques ont été puisées dans les dossiers médicaux.

Following recognition of the outbreak, throat and nasopharyngeal swab specimens were collected from acutely ill persons who agreed to be tested. In early June, specimens from seven case-patients underwent polymerase chain reaction (PCR) testing for bacterial pathogens and for viral culture at CDC. Acute and convalescent serum specimens were available from six patients (including five of the seven patients for whom PCR was performed and one patient for whom PCR testing was not performed); these paired serum specimens were tested at CDC for antibodies by the Remel test. The paired serum specimens also were tested for complement fixation (CF) antibody titres to respiratory viruses and *M. pneumoniae* at the CDPHE laboratory.

Ninety-one patients had illness that met the case definition; 64 (70%) had illness onset during April and July (Figure 1). The median age was 11 years; 59 (65%) were aged 5 to 14 years, and 52 (57%) were male. Records of 77 (85%) patients were reviewed. Symptoms included cough (77 [100%]), fever (72 [94%]), sputum production (44 [57%]), and abnormal lung auscultation findings (54 [70%]). Three (3%) patients were hospitalized.

All eight patients tested had laboratory evidence of *M. pneumoniae* infection. Specimens from four patients were positive by PCR and the Remel test, and had a fourfold rise in CF titres; two patients were positive by PCR alone (serum not collected); one patient had a positive Remel test and two convalescent-phase CF titres ≥ 1:128, consistent with recent infection (PCR not performed); and one patient had a positive Remel test and two convalescent-phase CF titres of 1:32, consistent with recent infection (PCR negative). PCR testing for nucleic acid of *Chlamydophila pneumoniae* was negative as was viral culture and serologic testing for viral respiratory pathogens, including influenza and respiratory syncytial virus.

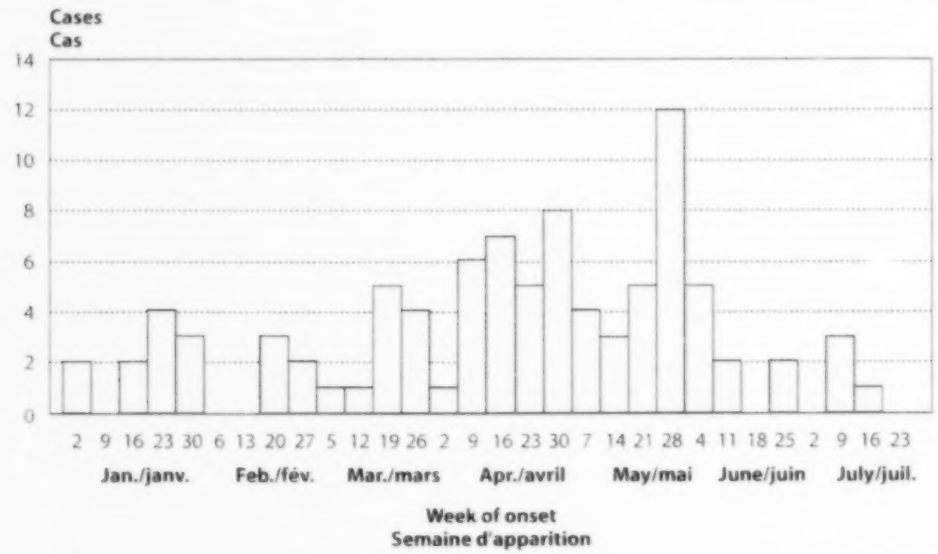
Une fois que l'eclosion a ete reconnue, des prelevements de gorge et nasopharynges ont ete effectues chez les personnes souffrant d'une maladie aigue qui ont accepte d'etre testees. Au debut de juin, les echantillons de sept cas ont ete soumis a un test d'amplification par la polymerase (PCR) pour la detection de bacteries pathogenes et pour une culture virale aux CDC. Des echantillons de serum en phase aigue et de convalescence ont ete fournis par six patients (dont cinq des sept patients pour lesquels on a effectue une PCR et un patient non teste par PCR); ces echantillons de serum apparies ont ete analyses aux CDC au moyen du test de Remel pour la recherche des anticorps. On a egalement dose les titres d'anticorps diriges contre les virus respiratoires et *M. pneumoniae* par fixation du complement (FC) au laboratoire du CDPHE.

Quatre-vingt-onze patients presentaient une maladie qui repondait a la definition de cas; la maladie avait debute entre avril et juillet chez 64 d'entre eux (70 %) (figure 1). L'age median des cas etait de 11 ans; 59 (65 %) etaient ages de 5 a 14 ans, et 52 (57 %) etaient de sexe masculin. Les dossiers de 77 (85 %) patients ont ete examines. Au nombre des symptomes signales figuraient la toux (77 [100 %]), la fievre (72 [94 %]), la production d'expectorations (44 [57 %]) et des resultats anormaux a l'auscultation pulmonaire (54 [70 %]). Trois (3 %) patients ont ete hospitalises.

Les huit patients testes presentaient des signes biochimiques d'infection a *M. pneumoniae*. Des echantillons de quatre patients etaient positifs a la PCR et au test de Remel et les titres obtenus par FC etaient multiplies par quatre; deux patients etaient positifs uniquement a la PCR (serum non preleve); un patient a obtenu des resultats positifs au test de Remel, et deux titres en phase de convalescence doses par FC etaient ≥ 1:128, ce qui est compatible avec une infection recente (PCR non effectuee); et un patient etait positif au test de Remel et avait deux titres en phase de convalescence doses par FC de 1:32, ce qui est compatible avec une infection recente (negatif a la PCR). L'amplification par PCR des acides nucleiques de *Chlamydophila pneumoniae* etait negative de meme que la culture virale et les tests serologiques de detection des virus respiratoires pathogenes, notamment le virus grippal et le virus respiratoire syncytial.

Figure 1: Number* of cases of community-acquired pneumonia, by week of onset, Moffat County, Colorado, January-July 2000

Figure 1 : Nombre* de cas de pneumonie d'origine communautaire, selon la semaine d'apparition, comté de Moffat, Colorado, janvier-juillet 2000



* n = 91

In mid-June, CDPHE, in conjunction with the county public health nursing service, notified local health-care providers that *M. pneumoniae* had been confirmed by laboratory testing and provided information about the illness, including appropriate antibiotic treatment and treatment of symptomatic close contacts. Local media reports provided the community with similar information.

MMWR Editorial Note

M. pneumoniae is a common cause of acute respiratory tract infections (e.g., pharyngitis, tracheobronchitis, and pneumonia), especially in school-aged children. Although some infections can be fatal, most illnesses attributed to *M. pneumoniae* are relatively mild, and pneumonia caused by *Mycoplasma* rarely results in hospitalization [1]. Outbreaks can occur in closed settings (e.g., institutions and summer camps) or can occur as communitywide epidemics [1,2]. Communitywide epidemics often may not be recognized [3].

The highest incidence rates of pneumonia caused by *Mycoplasma* are among children aged 5 to 9 years followed by children aged 10 to 14 years [4]. Children aged 2 to 4 years have higher rates than adults, although *M. pneumoniae* accounts for a low proportion of all pneumonias in this age group for which viral and other bacterial etiologies predominate [5]. During outbreaks, the estimated frequency of pneumonia among school-aged children with *M. pneumoniae* infection has been 10% to 19% [1,2]. The incubation period of *Mycoplasma* is approximately 3 weeks [1]. High rates of transmission have been documented within families, with a high proportion of secondary cases involving lower respiratory tract infection [1,6]. In a study of community spread, transmission of *Mycoplasma* within schools was relatively low compared with spread within families; clustering of infections also occurred among neighborhood playmates [7].

The findings in this report are subject to at least four limitations. First, case ascertainment was conducted at only one of several medical practices in the affected community. Second, case ascertainment included only cases of pneumonia rather than the broader spectrum of acute respiratory illness that probably was occurring. Third, determination of the beginning of the outbreak was not possible with available data. Fourth, laboratory testing was performed only during a limited portion of the outbreak because acute isolates were available for only a fraction of possible patients following recognition of the outbreak. A portion of the cases, especially those occurring earlier in the outbreak, may have been attributed to other agents such as influenza and respiratory syncytial virus. However, because of the relatively mild nature of the symptoms, the prolonged duration of the outbreak, the occurrence of cases among school-aged children, and the laboratory results, *M. pneumoniae* was most likely the cause of the outbreak.

Definitive diagnosis of *M. pneumoniae* traditionally has depended upon isolation of *M. pneumoniae* or a fourfold rise in CF antibody titres between acute- and convalescent-phase serum specimens collected 4 weeks apart; isolation may require several weeks and acute and convalescent titres often are difficult to collect. Single elevated CF antibody titres are of limited use for clinical diagnosis. Although the CF and Remel tests both indicated *Mycoplasma* infection on the six paired serum specimens tested, the Remel test is now preferred because of its improved specificity. PCR testing of oropharyngeal or nasopharyngeal swabs offers more sensitive and rapid diagnosis of acute *M. pneumoniae* infections; however, this test is not widely available [8].

Au milieu de juin, le CDPH de concert avec le service de soins infirmiers et d'hygiène du comté a avisé les dispensateurs de soins locaux que la présence de *M. pneumoniae* avait été confirmée par des épreuves de laboratoire et a fourni de l'information sur la maladie, notamment sur l'antibiothérapie indiquée et le traitement des contacts étroits symptomatiques. Des reportages dans les médias locaux ont transmis une information similaire à la population.

Note de la rédaction du MMWR

M. pneumoniae est une cause fréquente d'infections respiratoires aiguës (p. ex., pharyngite, trachéo-bronchite et pneumonie), en particulier chez les enfants d'âge scolaire. Bien que certaines infections puissent être mortelles, la plupart des maladies attribuées à *M. pneumoniae* sont relativement bénignes, et la pneumonie due à des mycoplasmes entraîne rarement une hospitalisation [1]. Des éclosions peuvent se produire dans des milieux fermés (p. ex., établissements et colonies de vacance) ou des épidémies peuvent survenir à l'échelle d'une collectivité [1,2]. Ces épidémies peuvent souvent passer inaperçues [3].

Les taux les plus élevés d'incidence de la pneumonie due à des mycoplasmes sont relevés chez les enfants de 5 à 9 ans, puis chez les enfants de 10 à 14 ans [4]. Les enfants de 2 à 4 ans affichent des taux plus élevés que les adultes, bien que *M. pneumoniae* soit à l'origine d'une faible proportion de toutes les pneumonies survenues parmi les membres de ce groupe d'âge, qui sont surtout infectés par des virus et d'autres bactéries [5]. Durant les éclosions, la fréquence de la pneumonie chez les enfants d'âge scolaire atteint d'une infection à *M. pneumoniae* oscille entre 10 % à 19 % [1,2]. La période d'incubation de *Mycoplasma* est d'environ 3 semaines [1]. Des taux élevés de transmission ont été signalés dans des familles, une forte proportion de cas secondaires présentant une infection des voies respiratoires inférieures [1,6]. Dans une étude de la propagation de l'infection dans une collectivité, le taux de transmission de *Mycoplasma* à l'intérieur des écoles était relativement faible comparativement au taux dans les familles; des grappes de cas d'infection ont également été observés parmi les camarades de jeu du voisinage [7].

Les conclusions de ce rapport comportent au moins quatre limites. Tout d'abord, la détermination des cas n'a été effectuée que dans un des centres de pratique en groupe de la collectivité touchée. Deuxièmement, on n'a pris en compte que les cas de pneumonie plutôt que tout l'éventail des maladies respiratoires aiguës qui affectaient probablement la population. Troisièmement, il était impossible de déterminer le début de l'éclosion à partir des données disponibles. Quatrièmement, les épreuves de laboratoire n'ont été effectuées que durant une partie limitée de l'éclosion parce qu'on ne disposait d'isolats en phase aiguë que pour une fraction des patients éventuels après la reconnaissance de l'existence d'une éclosion. Une partie des cas, en particulier ceux qui sont survenus au début de l'éclosion, peuvent avoir été attribués à d'autres agents, tels que le virus grippal et le virus respiratoire syncytial. Toutefois, comme les symptômes étaient relativement bénins, que l'éclosion a duré longtemps, que des cas sont survenus chez des enfants d'âge scolaire et à la lumière des résultats de laboratoire, *M. pneumoniae* était fort probablement la cause de l'éclosion.

Pour établir un diagnostic formel d'infection à *M. pneumoniae*, il fallait dans le passé isoler *M. pneumoniae* ou obtenir une multiplication par quatre du titre des anticorps par FC entre les échantillons en phase aiguë et des échantillons de sérum en phase de convalescence prélevés à 4 semaines d'intervalle. L'isolement de la bactérie peut prendre plusieurs semaines et il est souvent difficile de prélever du sérum en phase aiguë et en phase de convalescence. L'obtention de titres élevés d'anticorps à un seul moment par FC est d'une utilité limitée pour le diagnostic clinique. Bien que la réaction de FC et le test de Remel aient indiqué la présence d'une infection à *Mycoplasma* dans les six échantillons de sérum appariés qui ont été testés, le test de Remel est maintenant privilégié à cause de sa plus grande spécificité. L'analyse par PCR des sécrétions oropharyngées ou nasopharyngées est plus sensible et le diagnostic des infections aiguës à *M. pneumoniae* est rapide; toutefois, ce test n'est pas disponible sur une grande échelle [8].

Macrolides and tetracycline are the antimicrobials of choice for *Mycoplasma* infections. Tetracycline should not be used for children aged < 8 years because it may cause permanent dental discoloration. Prophylactic antimicrobial therapy with azithromycin substantially reduces the secondary attack rate in institutional outbreaks[7]. No data support routine chemoprophylaxis during community outbreaks of *M. pneumoniae*.

Evaluation of clusters or outbreaks of acute respiratory illness may be important to determine appropriate treatment of infected persons and appropriate control measures, including use of chemoprophylaxis. The possible etiologic agents depend on the predominant acute respiratory syndrome observed (i.e., prolonged or paroxysmal cough, bronchitis, influenza-like illness, pneumonia, and rapidly progressive pneumonia). As demonstrated in this outbreak, factors such as the population affected, incubation period, and clinical features may suggest a particular agent and help to guide laboratory testing.

References

1. Foy HM. *Infections caused by* ***Mycoplasma pneumoniae*** *and possible carrier state in a different population of patients.* Clin Infect Dis 1993;17:37-46.
2. Talkington DF, Thacker WL, Keller DW, et al. *Diagnosis of* ***Mycoplasma pneumoniae*** *infection in autopsy and open lung biopsy tissues by nested PCR.* J Clin Microbiol 1998;36:1151-53.
3. Klausner JD, Passaro D, Rosenberg J, et al. *Enhanced control of an outbreak of* ***Mycoplasma pneumoniae*** *pneumonia with azithromycin prophylaxis.* J Infect Dis 1998;177:161-66.
4. Broome CV, LaVenture M, Kaye HS, et al. *An explosive outbreak of* ***Mycoplasma pneumoniae*** *infection in a summer camp.* Pediatrics 1980;66:884-88.
5. Clyde WA Jr. *Clinical overview of typical* ***Mycoplasma pneumoniae*** *infections.* Clin Infect Dis 1993;17:32-6.
6. Foy HM, Kenny GE, Cooney MK, et al. *Long-term epidemiology of infections with* ***Mycoplasma pneumoniae.*** J Infect Dis 1979;139:681-87.
7. Foy HM, Grayston JT, Kenny GE, et al. *Epidemiology of* ***Mycoplasma pneumoniae*** *infection in families.* JAMA 1966;197:137-44.
8. Balassanian N, Robbins FC. ***Mycoplasma pneumoniae*** *infection in families.* N Engl J Med 1967;277:719-25.
9. Foy HM, Kenny GE, McMahan R, et al. ***Mycoplasma pneumoniae*** *in the community.* Am J Epidemiol 1971;93:53-67.
10. Feikin DR, Moroney JF, Talkington DF, et al. *An outbreak of acute respiratory disease caused by* ***Mycoplasma pneumoniae*** *and adenovirus at a federal service training academy: new implications from an old scenario.* Clin Infect Dis 1999;29:1545-50.

Source: *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, Vol 50, No. 12, 2001*

Les macrolides et la tétracycline sont les antimicrobiens de choix pour traiter les infections à *Mycoplasma*. La tétracycline ne devrait pas être administrée aux enfants de < 8 ans parce qu'elle peut causer une décoloration permanente des dents. Le traitement prophylactique aux antimicrobiens à base d'azithromycine réduit considérablement le taux d'attaque secondaire lors d'éclosions dans des établissements[7]. On ne dispose d'aucune donnée à l'appui d'une chimioprophylaxie systématique durant des éclosions d'infection à *M. pneumoniae* dans une collectivité.

L'évaluation des grappes de cas ou des éclosions de maladie respiratoire aiguë peut grandement aider à déterminer les modalités indiquées de traitement des personnes affectées et les mesures de lutte contre la maladie qui s'imposent, y compris le recours à la chimioprophylaxie. L'agent étiologique possible variera selon le syndrome respiratoire aigu prédominant qui est observé (c.-à-d. toux prolongée ou paroxystique, bronchite, syndrome grippal, pneumonie et pneumonie rapidement évolutive). Comme le montre cette éclosion, certains facteurs comme la population touchée, la période d'incubation et les caractéristiques cliniques peuvent évoquer un agent particulier et aider à orienter les épreuves de laboratoire.

Références

1. Foy HM. *Infections caused by* ***Mycoplasma pneumoniae*** *and possible carrier state in a different population of patients.* Clin Infect Dis 1993;17:37-46.
2. Talkington DF, Thacker WL, Keller DW, et coll. *Diagnosis of* ***Mycoplasma pneumoniae*** *infection in autopsy and open lung biopsy tissues by nested PCR.* J Clin Microbiol 1998;36:1151-53.
3. Klausner JD, Passaro D, Rosenberg J, et coll. *Enhanced control of an outbreak of* ***Mycoplasma pneumoniae*** *pneumonia with azithromycin prophylaxis.* J Infect Dis 1998;177:161-66.
4. Broome CV, LaVenture M, Kaye HS, et coll. *An explosive outbreak of* ***Mycoplasma pneumoniae*** *infection in a summer camp.* Pediatrics 1980;66:884-88.
5. Clyde WA Jr. *Clinical overview of typical* ***Mycoplasma pneumoniae*** *infections.* Clin Infect Dis 1993;17:32-6.
6. Foy HM, Kenny GE, Cooney MK, coll. *Long-term epidemiology of infections with* ***Mycoplasma pneumoniae.*** J Infect Dis 1979;139:681-87.
7. Foy HM, Grayston JT, Kenny GE, et coll. *Epidemiology of* ***Mycoplasma pneumoniae*** *infection in families.* JAMA 1966;197:137-44.
8. Balassanian N, Robbins FC. ***Mycoplasma pneumoniae*** *infection in families.* N Engl J Med 1967;277:719-25.
9. Foy HM, Kenny GE, McMahan R, et coll. ***Mycoplasma pneumoniae*** *in the community.* Am J Epidemiol 1971;93:53-67.
10. Feikin DR, Moroney JF, Talkington DF, et al. *An outbreak of acute respiratory disease caused by* ***Mycoplasma pneumoniae*** *and adenovirus at a federal service training academy: new implications from an old scenario.* Clin Infect Dis 1999;29:1545-50.

Source : *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, Vol 50, N° 12, 2001*

ANNOUNCEMENT

2001 CONJOINT NATIONAL EDUCATION CONFERENCE VICTORIA, BRITISH COLUMBIA, 5 - 7 NOVEMBER, 2001

The Community and Hospital Infection Control Association – Canada (CHICA – Canada), the Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (CACMID), and the Canadian Infectious Disease Society (CIDS) will be holding a conference covering topics such as: hospital, community and long-term care infection control; microbiology; and infectious disease. The event

ANNONCE

CONFÉRENCE CONJOINTE NATIONALE DE L'ÉDUCATION, 2001 VICTORIA, COLOMBIE-BRITANNIQUE, 5 - 7 NOVEMBRE 2001

L'Association pour la prevention des infections à l'hôpital et dans la communauté – Canada (CHICA – Canada), l'Association canadienne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses (CACMID), et la Société canadienne des maladies infectieuses (CIDS) tiendront une conférence comprenant des sujets tels : la prevention des infections dans les hôpitaux, la communauté et les établissements de soins prolongés; la microbiologie;

takes place at the Victoria Conference Centre and accommodations will be available at The Empress hotel. A pre-conference day will be held on 4 November, 2001.

For additional information please contact the conference planner, Mrs. Gerry Hansen, at PO Box 46123 RPO Westdale, Winnipeg, Manitoba, Canada, R3R 3S3; telephone (204) 897-5990 or (866) 900-7111; fax (204) 895-0595; email: chicacda@mb.sympatico.ca.

et les maladies infectieuses. L'evenement aura lieu au Victoria Conference Centre et des chambres d'hotel seront disponibles a l'hotel The Empress. Une journee pre-conference aura lieu le 4 novembre 2001.

Pour des renseignements supplementaires, veuillez communiquer avec Mme Gerry Hansen, l'organisatrice de la conference, au : CP 46123 RPO Westdale, Winnipeg (Manitoba) Canada, R3R 3S3; telephone : (204) 897-5990 ou (866) 900-7111; telecopieur : (204) 895-0595; courriel : chicacda@mb.sympatico.ca.

ERRATUM

NEISSERIA MENINGITIDIS WITH DECREASED SUSCEPTIBILITY TO PENICILLIN IN ONTARIO, CANADA 1997-2000

Vol. 27-9, References, page 75

Reference 1. on page 75, should read as follows:

1. Riley G, Brown S, Krishnan C. *Penicillin resistance in* ***Neisseria meningitidis***. N Engl J Med 1990;324:997. (Letter)

ERRATUM

NEISSERIA MENINGITIDIS AFFICHANT UNE SENSIBILITÉ RÉDUITE À LA PÉNICILLINE EN ONTARIO, CANADA 1997-2000

Vol. 27-9, Références, page 75

La référence 1, à la page 75, devrait se lire comme suit :

1. Riley G, Brown S, Krishnan C. *Penicillin resistance in* ***Neisseria meningitidis***. N Engl J Med 1990;324:997. (Lettre)

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes a maintenir et a ameliorer leur etat de sante.

Sante Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) provides current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome in the official language of your choice from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Pauison, Editor-in-Chief, (613) 957-1788
Rachel Goltzer, Editor, (613) 952-3299
Nicole Beaudoin, Assistant Editor, (613) 957-0841
Francine Boucher, Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the: Editor, Population and Public Health Branch, Scientific Publication and Multimedia Services, Tunney's Pasture, A.L. 0602C2, Ottawa, Ontario, K1A 0L2

To subscribe to this publication, please contact: Canadian Medical Association, Member Service Centre, 1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON, Canada, K1G 3Y6, Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 **or** (888) 855-2555, FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: $91.00 (plus applicable taxes) in Canada; $122.00 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat.html>

On-line: ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 1437887

© Minister of Health, 2001

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui contient des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée a collaborer dans la langue officielle de son choix; la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Pauison, Rédactrice en chef, (613) 957-1788
Rachel Goltzer, Rédactrice, (613) 952-3299
Nicole Beaudoin, Rédactrice adjointe, (613) 957-0841
Francine Boucher, Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser a : Rédactrice, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, services de publication scientifique et de production multimédia, pré Tunney, I.A. 0602C2, Ottawa (Ontario) K1A 0L2

Pour vous abonner a cette publication, veuillez contacter : Association médicale canadienne, Centre des services aux membres, 1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario) Canada, K1G 3Y6, tél. no : (613) 731-8610 Poste 2307 **ou** (888) 855-2555, FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 93 $ et frais connexes au Canada; 122 $ (U.S.) a l'étranger.

On peut aussi avoir acces électroniquement a cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, a : <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat.html>

En direct: ISSN 1481-8531

Poste publications n° de la convention 1437887

© Ministre de la Santé, 2001